

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2020. godine, broj 9700/07, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Efekat otvarača kalijumovih kanala pinacidila na tonus izolovane humane umbilikalne vene porodilja sa gestacijskim dijabetesom i hipertenzijom“

kandidata asist. dr Vladimira Đokića, zaposlenog na Katedri za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Mentori su prof. dr Ljiljana Gojković-Bukarica i doc. dr Svetlana Janković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Radan Stojanović, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Gordana Dragović-Lukić, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Nela Puškaš, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
4. N. sar. Dr Radmila Novaković, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Zdenko Tomić, Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vladimira Đokića napisana je na 89 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 31 slika i 9 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su opisane struktura i funkcija pupčane vrpce i humane umbilikalne vene, kao i posledice njihovog patološkog razvoja. Takođe su opisane etiologija, patogeneza, dijagnoza i terapija gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM) i trudnoćom izazvane hipertenzije (PIH). Definisana je uloga kalijumovih kanala (K kanala) u održavanju mirovnog membranskog potencijala i regulaciji

vaskularnog tonusa. Prikazani su najvažniji podtipovi K kanala prisutni na vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama.

Ciljevi rada su precizno definisani. Oni su obuhvatali: ispitivanje da li se ekspresija subjedinica nekoliko podtipova K kanala (K_{ATP} , BK_{Ca} i K_v) na humanim umbilikalnim venama zdravih porodilja razlikuje u odnosu na humane umbilikalne vene porodilja sa GDM i PIH; ispitivanje postoje li razlike u efikasnosti i potentnosti otvarača K kanala (OKK) pinacidila u izazivanju vazodilatacije prekontrahovanih venskih segmenata zdravih porodilja i porodilja sa GDM i PIH; definisanje podtipova K kanala uključenih u vazodilatatorne efekte pinacidila na izolovanim humanim umbilikalnim venama zdravih porodilja i porodilja sa GDM i PIH; utvrđivanje da li pinacidil ima dejstva nezavisna od aktivacije K kanala vaskularnih glatkih mišićnih ćelija u sva tri eksperimentalna modela.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da su eksperimenti odobreni od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (dozvola br. 2650/VI5). Eksperimenti su urađeni na segmentima humanih umbilikalnih vena izolovanih iz pupčanih vrpce zdravih porodilja i porodilja sa GDM i PIH. Opisan je eksperimentalni protokol i detalji izvođenja eksperimenata. Segmenti pupčanika isecani su iz njegovog medijalnog dela neposredno posle porođaja, zatim stavljeni u male boce sa hladnim Krebs-Ringerovim bikarbonatnim rastvorom i transportovani u laboratoriju gde su čuvani na temperaturi od 4°C manje od 24 časa. Nakon preparacije i izolacije humanih umbilikalnih vena, venski segmenti su bili čuvani u 10% formaldehidu za imunohistohemijsko bojenje, zamrznuti na -70°C za *Western blot* analizu ili montirani u kupatilo za izolovane organe u cilju sprovođenja farmakoloških eksperimenata. Humana umbilikalna vena je kontrahovana serotoninom. Rastuće koncentracije pinacidila (0.1 – 1000 μ M) dodavane su u kupatilo na kumulativan način. Za proveru umešanosti različitih podtipova K kanala u vazorelaksaciji izazvanoj pinacidilom sledeći antagonisti dodavani su u kupatilo 20 minuta pre serotonina: glibenkamid (GLB) – specifični blokator K_{ATP} kanala; iberiotoksin – selektivni antagonista BK_{Ca} kanala; 4-aminopiridin (4-AP) – neselektivni antagonista K_v kanala; margatoksin – specifični antagonista $K_v1.2$ i $K_v1.3$ kanala i friksotoksin – specifični antagonista $K_v4.2$ i $K_v4.3$ kanala. Za ispitivanje mehanizama dejstva pinacidila nezavisnih od K kanala druga kontrakcija prouzrokovana je visokim rastvorom K^+ (100 mM K^+). Posle eksperimenata konstruisane su koncentracijski-zavisne krive.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 188 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ukupno 72 porodilje su bile uključene u studiju. Njih 40 je bilo zdravo, 16 je imalo GDM i 16 PIH. Razlike između grupa pacijentkinja u starosti, načinu začeća, načinu porođaja i pušačkom statusu nisu bile statistički značajne. Gestacioni period kod hipertenzivnih porodilja bio je signifikantno kraći u poređenju sa normotenzivnim, što je očekivano s obzirom na to da je u slučaju PIH medicinska intervencija često neophodna da bi se sačuvao život majke i/ili deteta.

GDM je značajno antagonizovao relaksaciju humanih umbilikalnih vena izazvanu pinacidilom, dok je na hipertenzivnim venama vazodilatatorni odgovor izazvan pinacidilom ostao nepromenjen. Ekspresija Kir6.1 subjedinice, koja formira poru K_{ATP} kanala, bila je statistički značajno smanjena u oba patološka stanja u poređenju sa zdravim trudnoćama, ukazujući na redukovanu ekspresiju ovih kanala tokom GDM i PIH. Ekspresija SUR2B subjedinice K_{ATP} kanala ostala je nepromenjena.

Smanjeni funkcionalni odgovor venskih segmenata na pinacidil tokom GDM u skladu je sa smanjenom ekspresijom K_{ATP} kanala, a očuvanje ovog odgovora u hipertenziji može se, barem delimično, objasniti dodatnim K_{ATP} -nezavisnim dejstvima pinacidila. Tako je iberiotoksin prouzrokovao statistički značajno pomeranje koncentracijski-zavisne krive za pinacidil udesno u PIH, dok u normalnoj trudnoći i GDM to nije bio slučaj. Ekspresija BK- α subjedinice, koja formira poru BK_{Ca} kanala, ostala je ista u svim eksperimentalnim grupama, pa je povećana osetljivost venskih segmenata na iberiotoksin u PIH grupi najverovatnije posledica povećane funkcionalne ekspresije ovih kanala.

4-AP je antagonizovao pinacidilom izazvanu relaksaciju humanih umbilikalnih vena u normalnoj trudnoći što je potvrdilo učešće K_v kanala u mehanizmu dejstva pinacidila. Tokom GDM i PIH do antagonizma nije došlo, što ukazuje na oštećenje funkcije K_v kanala u ovim stanjima.

Margatoksin je takođe antagonizovao pinacidilom izazvanu relaksaciju humanih umbilikalnih vena samo u zdravim trudnoćama. Molekularna analiza K proteina pokazala je očuvanu ekspresiju $K_v1.2$ subjedinice u oba patološka stanja, a smanjenu ekspresiju $K_v1.3$ subjedinice K_v kanala u PIH grupi.

Friksotoksin nije antagonizovao vazodilatatorne efekte pinacidila, niti maksimalnu relaksaciju na humanim umbilikalnim venama ni u jednoj od eksperimentalnih grupa.

Primena rastvora visoke koncentracije K^+ potvrdila je prisustvo K-nezavisnih mehanizama dejstva pinacidila. Statistički značajno smanjenje maksimalnih odgovora na pinacidil na venskim segmentima u oba patološka stanja ukazuje da su i K-nezavisni mehanizmi dejstva pinacidila oštećeni.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Humana umbilikalna vena izuzetno je specifičan krvni sud koji se nalazi pod uticajem brojnih metaboličkih, vaskularnih i hemodinamskih promena tokom čitavog fetalnog života. Istraživanja su pokazala da GDM i PIH uzrokuju različite morfološke i ultrastrukturne promene na humanim umbilikalnim venama, kao što su perivaskularne i intraparijetalne hemoragije, disekcije zida krvnog suda, povećanje odnosa zid/lumen, alteracije sadržaja tkivnog matriksa i druge (Blanco i sar. 2011). Tokom GDM opisana su oštećenja i degeneracija vaskularnog glatkog mišića tkiva u zidu humane umbilikalne vene, kao i smanjenje saturacije kiseonika i povećanje koncentracije laktata u umbilikalnoj venskoj krvi (Singh, 1986; Taricco i sar., 2009). Povećavanje debljine zida i odnosa zid/lumen od placentalnog ka fetalnom kraju humane umbilikalne vene tokom preeklampsije, upućuje na povećanu potrebu održavanja adekvatnog pritiska u lumenu da bi krv tekla prema fetusu. Vaskularne glatke mišićne ćelije su u stanju hronične vazokonstrukcije, a sadržaj elastičnih vlakana se takođe povećava idući prema fetalnom kraju, što je važan faktor s obzirom da elastična vlakna imaju ulogu senzora hemodinamskih promena u krvnim sudovima (Koech i sar., 2008). U brojnim studijama registrovano je prisustvo hronične hipoksije i povećanog oksidativnog stresa tokom gestacijskog dijabetesa i hipertenzije (Bisseling i sar., 2005; Taricco i sar., 2009; Toljic i sar., 2017; Yang i sar., 2018). Humana umbilikalna vena vrlo aktivno reaguje na abnormalne stimuluse u dijabetičnim i hipertenzivnim mikrosredinama (Pugnali i sar., 1995).

Pinacidil, glavni predstavnik OKK iz hemijske grupe cijanogvanidina, nekada je bio korišćen u terapiji hipertenzije, ali je zbog ozbiljnih neželjenih dejstava, poput edema, jakih glavobolja i srčanih aritmija, povučen iz kliničke upotrebe i danas se koristi samo u eksperimentalne svrhe. Mesto vezivanja

pinacidila precizno je lokalizovano na SURx subjedinici K_{ATP} kanala (Friedel i Brogden, 1990; Rubaiy, 2016). Međutim, postoje mnogi dokazi da pinacidil, naročito ako se primeni u visokim dozama ($\geq 100 \mu\text{M}$), pored K_{ATP} kanala deluje i na druge podtipove K kanala, uključujući K_v i BK_{Ca} kanale (Stockbridge i sar. al., 1991; Khan i sar., 1998; Thorne i sar., 2002; Novakovic i sar., 2012). Dalje, eksperimenti sa rastvorom visoke koncentracije K^+ pokazali su i prisustvo dodatnih mehanizama dejstva pinacidila koji uopšte ne zavise od K kanala (Stojnic i sar., 2007). Polazna pretpostavka je bila da će upotreba pinacidila pružiti najširu sliku o funkciji vaskularnih K kanala, njihovim ulogama u regulaciji vaskularnog tonusa i potencijalnim alteracijama tokom patoloških stanja. Takođe je pretpostavljeno da bi neki novi, pinacidilu sličan OKK, mogao da bude moćno sredstvo u razumevanju i potencijalno i u terapiji dijabetesa i hipertenzije.

GDM je značajno antagonizovao relaksaciju humanih umbilikalnih vena izazvanu pinacidilom, dok je u PIH vazodilatatorni odgovor krvnog suda izazvan pinacidilom ostao nepromenjen. Potvrđeno je da ćelijski metabolizam može da učestvuje u regulaciji genske ekspresije K_{ATP} kanala, kao i da alteracije metabolizma (npr. izazvane hroničnom hipoksijom ili oksidativnim stresom) koje postoje u dijabetičnim i hipertenzivnim mikrosredinama dovode do promena u njihovom broju (Zhuo i sar., 2005). Da bi vaskularni K_{ATP} kanali bili funkcionalni neophodna je koekspresija obe njihove subjedinice, Kir6.1 i SUR2B, u odnosu 4 prema 4 (Hibino i sar., 2010). Stoga, značajno smanjena ekspresija Kir6.1 subjedinice u GDM-u i PIH-u dobijena u ovom istraživanju, uz očuvanu ekspresiju SUR2B subjedinice predstavlja dokaz smanjene ekspresije K_{ATP} kanala u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama humane umbilikalne vene. Ovakvi rezultati su velikom većinom u saglasnosti sa rezultatima dobijenim na različitim dijabetičnim i hipertenzivnim modelima u drugim vaskularnim odeljcima (Tykocki i sar., 2017).

Glavna uloga Kir6.1 subjedinica u kontroli krvnog pritiska je posebno istaknuta s obzirom na to da su miševi sa kondicionalnom delecijom ove subjedinice ispoljili hipertenziju (Aziz i sar., 2014). Suprotno, povećanje ekspresije Kir6.1 subjedinice praćeno hiperaktivnošću K_{ATP} kanala izazivalo je hipotenziju. U ovom istraživanju, tokom PIH nije došlo do promene pinacidilom izazvane relaksacije uprkos smanjenju ekspresije K_{ATP} kanala. Glibenklamid je prouzrokovao značajnu inhibiciju relaksacije izazvane pinacidilom na hipertenzivnim humanim umbilikalnim venama, ali bez ikakvih razlika u odnosu na normalnu trudnoću. Dobijeni rezultati deluju pomalo neočekivano. Ipak, Blanco-Rivero i saradnici (2008) dobili su slične rezultate na glatkom mišiću aorti spontano hipertenzivnih pacova. Oni su takođe demonstrirali da smanjena ekspresija subjedinica K_{ATP} kanala ne remeti odgovor

krvnog suda na pinacidil. Dalje, na sličnom eksperimentalnom modelu, Liu i saradnici (2016) su registrovali smanjen funkcionalni odgovor hipertenzivnih aorti izazvan diazoksidom, ali ne i pinacidilom.

Iberiotoksin je selektivni blokator BK_{Ca} kanala koji je u ovom istraživanju prouzrokovao statistički značajno pomeranje koncentracijski-zavisne krive za pinacidil udesno u PIH grupi, dok je u normalnoj trudnoći i GDM funkcionalni odgovor na pinacidil ostao nepromenjen. Ovakav rezultat sugeriše da tokom hipertenzije dolazi do ushodne regulacije i/ili povećanja aktivnosti BK_{Ca} kanala što je poznati kompenzatorni mehanizam u suprostavljanju hiperreaktivnosti krvnih sudova. Na različitim animalnim hipertenzivnim modelima primena blokatora BK_{Ca} kanala izazvala je naglašene vazokonstriktorne odgovore i tako obelodanila povećanu aktivnost BK_{Ca} kanala u hipertenziji (Sobey, 2001; Hu i Zhang 2012). Nepromenjena ekspresija α -subjedinice BK_{Ca} kanala u PIH dobijena u ovom istraživanju ukazuje da zapažena hiperaktivnost BK_{Ca} kanala nije posledica povećanja njihovog broja, nego je pre funkcionalne prirode. Do nje najverovatnije dolazi zbog različitih post-transkripcionih modifikacija BK_{Ca} -subjedinice, promena njene proteinske stabilnosti i/ili promena interakcija sa različitim pomoćnim subjedinicama što utiče na sprovodljivost i/ili verovatnoću otvaranja BK_{Ca} kanala i da ih povećaju (Joseph i sar., 2013; Li i Yan, 2016). Ekspresija α -subjedinice BK_{Ca} kanala u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama humanih umbilikalnih vena tokom GDM je bila nepromenjena u odnosu na zdrave kontrole. Prema većini podataka iz literature sposobnost BK_{Ca} kanala da se suprostave vazokonstrukciji tokom dijabetesa je smanjena, dok se ekspresija α -subjedinice BK_{Ca} kanala takođe ne menja (Hu i Zhang 2012).

Da bi se ispitala umešanost K_v kanala u pinacidilom izazvanoj vazorelaksaciji humanih umbilikalnih vena korišćen je 4-AP, koji u koncentraciji od 1 mM, predstavlja nespecifični blokator ovih kanala. Antagonizam pinacidilom izazvane relaksacije u normalnoj trudnoći posle primene ove supstance potvrđuje učešće K_v kanala u dejstvu pinacidila. Sa druge strane, odsustvo inhibicije funkcionalnog odgovora na pinacidil u oba patološka stanja upućuje na zaključak da tokom gestacijskog dijabetesa i hipertenzije dolazi do oštećenja funkcije K_v kanala u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama humanih umbilikalnih vena što je u saglasnosti sa mnogim drugim studijama sprovedenim u drugim vaskularnim odeljcima (Jackson, 2018; Nieves-Cintrón i sar., 2018)

Da bi se analizirao značaj pojedinih podtipova K_v kanala u antagonizmu koji je izazvao 4-AP u ovom istraživanju, primenjen je margatoksin, agens sa najvećim afinitetom za $K_v1.2$ i $K_v1.3$ kanale, a koji u većim dozama deluje i na $K_v1.1$ kanale (Bartok i sar., 2014). Margatoksin je takođe

antagonizovao pinacidilom izazvanu relaksaciju humanih umbilikalnih vena samo u zdravim trudnoćama. Molekularna analiza K proteina pokazala je očuvanu ekspresiju $K_v1.2$ subjedinice u oba patološka stanja, a smanjenu ekspresiju $K_v1.3$ subjedinice K_v kanala u PIH grupi. Ovo je u skladu sa gubitkom antagonizma margatoksina u hipertenziji. Gubitak antagonizma margatoksina tokom dijabetesa verovatno je posledica smanjenja aktivnosti K kanala zbog hiperglikemije i povećanog oksidativnog stresa (Li i sar., 2004)

$K_v1.3$ kanali izuzetno su zanimljiv podtip K_v kanala i našli su se u žiži interesovanja brojnih istraživača kada je pokazano da mogu imati važnu ulogu u proliferaciji ćelija i vaskularnom remodelovanju (Perez Garcia i sar., 2017). Međutim u ovom istraživanju registrovana je smanjena ekspresija $K_v1.3$ subjedinica, što implicira da u mediji humanih umbilikalnih vena ovi kanali nemaju ulogu u proliferaciji ćelija i vaskularnom remodelovanju, već da imaju ulogu tipičnih K_v kanala u krvnim sudovima - da izazivaju hiperpolarizaciju i da se suprotstavljaju vazokonstrukciji. Demonstrirano je da $K_v1.3$ ostvaruju značajnu ulogu u povezivanju metabolizma i srčanog krvnog protoka, odnosno da imaju ulogu u izazivanju vazodilatacije tokom povećanog srčanog rada (Ohanyan i sar. 2017). Sasvim je moguće da $K_v1.3$ kanali u humanim umbilikalnim venama obavljaju slične zadatke u slučaju povećanih metaboličkih zahteva fetusa.

Da bi se istakao doprinos K-nezavisnih mehanizama dejstva pinacidila korišćen je rastvor visoke koncentracije K^+ (Stonic i sar., 2007; Protić i sar., 2014). U normalnoj trudnoći vazorelaksantni odgovor na pinacidil u humanim umbilikalnim venama prekontrahovanim sa 100 mM K^+ bio je statistički značajno inhibiran, dok je maksimalni odgovor ostao nepromenjen. Tokom GDM-a i PIH-a rastvor 100 mM K^+ je tako doveo do značajne inhibicije vazorelaksantnog odgovora na pinacidil, ali je u ovom slučaju bio praćen i značajnom supresijom maksimalnih odgovora što upućuje na zaključak da su i K-nezavisni mehanizmi dejstva pinacidila oštećeni tokom GDM i PIH

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Djokic V**, Jankovic-Raznatovic S, Novakovic R, Kostic M, Rajkovic J, Labudovic-Borovic M, Rakocevic J, Stanisic J, Djuric M, Gojkovic-Bukarica L. Effect of gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension on human umbilical vein smooth muscle KATP channels. *Exp Mol Pathol* 2019;111. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104323> (IF 2.35, M22).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Efekat otvarača kalijumovih kanala pinacidila na tonus izolovane humane umbilikalne vene porodilja sa gestacijskim dijabetesom i hipertenzijom**“ dr Vladimira Đokića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju efekata gestacijskog dijabetesa i hipertenzije na funkciju i ekspresiju kalijumovih kanala humanih umbilikalnih vena. U ovom istraživanju je po prvi put pokazano da gestacijski dijabetes značajno smanjuje relaksaciju humanih umbilikalnih vena izazvanu otvaračem K kanala pinacidilom, dok u hipertenzivnim venama vazodilatatorni odgovor izazvan pinacidilom ostaje nepromenjen. Po prvi put je detektovano da je ekspresija Kir6.1 subjedinice K_{ATP} kanala statistički značajno smanjena u oba patološka stanja u poređenju sa zdravim trudnoćama, što ukazuje na smanjenu ekspresiju K_{ATP} kanala tokom gestacijskog dijabetesa i hipertenzije. Takođe, u ovoj studiji je dokazano povećanje funkcionalne ekspresije BK_{Ca} kanala na humanim umbilikalnim venama u trudnoćom izazvanoj hipertenziji. Ovo je i prva studija koja je demonstrirala da 4-aminopiridin, nespecifični blokator K_v kanala, antagonizuje pinacidilom izazvanu relaksaciju humanih umbilikalnih vena u normalnoj trudnoći, dok u gestacijskom dijabetesu i hipertenziji to nije slučaj, Margatoksin, selektivni blokator $K_v1.2$ i $K_v1.3$ kanala, izazvao je iste antagonističke efekte kao 4-aminopiridin. Molekularnom analizom proteina K_v kanala prvi put je uočena očuvana ekspresija $K_v1.2$ subjedinice u oba patološka stanja, dok je ekspresija $K_v1.3$ podtipa K_v kanala bila smanjena na hipertenzivnim venama u poređenju sa zdravim trudnoćama. Ovaj rezultat je u skladu sa gubitkom antagonizma margatoksina u hipertenziji, dok je gubitak antagonizma margatoksina tokom dijabetesa verovatno posledica smanjenja aktivnosti kanala usled hiperglikemije i povećanog oksidativnog stresa. Statistički značajno smanjenje maksimalnih odgovora na pinacidil u prisustvu visoke koncentracije K^+ po prvi put je ukazalo da su na venskim segmentima u oba patološka stanja K-nezavisni mehanizmi dejstva pinacidila takođe oštećeni.

Doktorska disertacija dr Vladimira Đokića urađena je u skladu sa principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vladimira Đokića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.04.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Radan Stojanović

Prof. dr Gordana Dragović-Lukić

Prof. dr Nela Puškaš

N. sar. Dr Radmila Novaković

Prof. dr Zdenko Tomić

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Gojković Bukarica

Komentor:

Doc dr. Svetlana Janković
